Aus dem Pathologischen Institut zu Tübingen.
Vorstand: Professor Dr. Dietrich.

Leberveränderungen bei sensibilisierten Tieren.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

WILHELM HAHN
aus Chemnitz.

1 9 3 8

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Professor Dr. Usadel.
Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei Versuchen, die zur Klärung der Thrombosefrage, der Immunisierungsvorgänge und zur Untersuchung des reticuloendothelialen Systems angestellt wurden, wurden die Veränderungen in der Leber, die nach ein- oder mehrmaliger Injektion fremder Stoffe, mit oder ohne vorhergehende Sensibilisierung, auftreten, schon wiederholt und grundlegend beschrieben (Kusama, Siegmund, Beischer, Malyschew u. a.).

Aufgabe dieser Arbeit soll es nun sein, an Hand der Literatur und eigener Versuche klarzustellen, wie weit die Art des sensibilisierenden Stoffes für den Grad der Sensibilisierung ausschlaggebend ist, und in welchem Maße die Sensibilisierung gegenüber der Erfolgsinjektion für die auftretenden Veränderungen in der Leber verantwortlich zu machen ist. Die Untersuchungen bilden einen Teil einer größeren Versuchsreihe, die unter Leitung von Professor Dietrich unternommen wurde, um verschiedene Fragen, die mit Sensibilisierung, Bakterieninfektion usw. zusammenhängen, genauer zu verfolgen. (Vergl. W. Dietrich, Hölderlin). Mir fiel hierbei die Aufgabe zu, die im Rahmen dieser Versuche an der Leber auftretenden Veränderungen zum Vergleich mit denen an den übrigen Organen zu beschreiben.

Zu den Versuchen wurden kräftige, gesunde Kaninchen genommen und durch intravenöse Injektionen entweder von Colivaccine, Kaseosan oder Normalpferdeserum sensibilisiert, wobei durch verschiedene Blutuntersuchungen (Gerinnung, Senkungsgeschwindigkeit, Blutzellbild) der Ablauf der Reaktion auf die Injektionen verfolgt wurde. Acht bis vierzehn Tage nach der letzten Injektion wurde als Erfolgsinjektion eine Aufschwemmung von Colibakterien oder Staphylococcen in eine Ohrvene injiziert. Auf eine zugleich vorgenommene Unterbindung der Vena jugularis, zu anderem Ziele (A. Dietrich), brauche ich nicht einzugehen. Von den 25 Tieren wurden die meisten nach 1—3 Tagen mit Chloroform getötet, 4 starben spontan, aber auch bei ihnen konnte die Sektion unmittelbar nach dem Tode ausgeführt werden.

Die Organe wurden in Formalin oder Susalösung fixiert und die 3—8 μ dicken Paraffinschnitte mit Haematoxilin-Eosin, Kresylviolett, nach Maximow und zum Teil nach Weigert gefärbt.

Um eine möglichst klare Übersicht über die Versuche und Ergebnisse zu gewinnen, teile ich die Tiere nach der Erfolgsinjektion

in Coli- und Staphylococcentiere ein, deren Vorbehandlung mit Colivaccine, Kaseosan und Normalpferdeserum jeweils dieselbe war.

Colitiere.

1. Vorbehandlung mit Colivaccine.

Im ganzen 8 Tiere. Sie erhielten im Lauf von 80—100 Tagen 6—9 ccm Colivaccine.

a) Eine Serie erhielt 8 Tage nach der letzten Sensibilisierung 1,0 ccm frische Colikultur als Erfolgsinjektion (Nr. 203).

b) Andere bekamen 2 Erfolgsinjektionen von Colikultur nach gleicher Vorbehandlung. Getötet am 3. Tag. (Nr. 206 und 215).

c) Einige Tiere erhielten nach der Behandlung mit Vaccine noch 2 Wochen lang 5—6 ccm Coliaufschwemmung und wiederum nach 8 Tagen 2 ccm Colikultur als Erfolgsinjektion.

Makroskp. Befund: Leber o. B.

Mikroskp. Befund: Bei Gruppe a) (Nr. 203) fanden sich: Vergrößerte Sternzellen mit Vacuolen und Phagozytosen von kleinen Trümmern. Wenige kleine Gruppen einkerniger Zellen, die ebenfalls kleine Trümmer phagozytieren.

Bei allen anderen Tieren war der Befund folgender:

Vergrößerte, phagozytierende, teilweise sich ablösende Sternzellen. Phagozytierende, losgelöste Zellgruppen. Klumpen zugrundegehender großer Zellen mit Leucozyten und Trümmern in ihrer Mitte, umsponnen von Fibrinfäden. In den Kapillaren liegen häufig große Zellen mit eingebuchtetem Kern und beginnender Granulierung.

Man sieht bei den bis kurz vor ihren Tod behandelten Tieren Zeichen einer regen Abwehrtätigkeit der Sternzellen, die sich selbst durch phagozytäre Tätigkeit beteiligen, offenbar aber auch die von Malyschew beschriebene Umwandlung in Jugendformen der Granulozyten durchmachen. Von ihnen stammen außerdem wahrscheinlich die auch schon von Siegmund beobachteten Zellhaufen ab, die bei ihrer phagozytären Tätigkeit zugrunde gehen und von Fibrin umsponnen entweder an Kapillar- oder Venenendothel haften bleiben oder vom strömenden Blut weggeführt werden. Bei Nr. 203 sehen wir das Ende der erfolgreichen Abwehr, bei der die hauptsächlich in den zentralen Läppchenteilen tätigen Sternzellen wahrscheinlich nur noch Aufräumungsarbeiten leisten.

2) Vorbehandlung mit Kaseosan.

4 Tiere. Nr. 251 erhielt in 55 Tagen 18,5 ccm, Nr. 212 in 130 Tagen 28,5 ccm, Nr. 201 und 202 in 190 Tagen 45 ccm Kaseosan intravenös.

Zehn Tage nach der letzten Injektion bekamen alle Tiere im Verlauf von 1—3 Tagen 2—3 ccm Coliaufschwemmung mit 1 ccm Kaseosan und wurden 1 Tag später getötet.

Makroskop. Befund: Die Leber bot äußerlich keine Veränderungen.

Mikroskp. Befund: Vergrößerte Sternzellen mit Vacuolen, die Kaseosankörner gespeichert haben, oft aber auch kleine blaue Trümmer (Colireste oder Kerntrümmer) enthalten. In den Kapillaren Zellgruppen mit Kaseosan, teilweise Riesenzellen ähnlich, dazwischen reichlich jugendliche Granulozyten. Hie und da hyaline Fibrintropfen.

In der Zentralvene ist meist ein Netz von Fibrin, und ihrem Endothel liegen homogene Fibrinsäume auf. Man kann häufig die von Siegmund beschriebenen Fibrinknötchen an der Wand der Zentralvenen beobachten, die gegen das Lumen einen schmalen Endothelsaum haben, innen liegen mit Kresylviolett dunkelblau gefärbtes, wolkiges Fibrin und Trümmer von Leucozyten und Zellkernen, darunter eine mehrschichtige Ansammlung länglicher großer Zellen. Die Befunde waren bei allen Tieren in gleichem Ausmaße vorhanden.

Diese Tiere lassen also alle von Siegmund, Beischer u. a. beschriebenen Reaktionen auf eine experimentelle Bakterieninfektion bei sensibilisierten Tieren erkennen: die die Abwehrtätigkeit einleitende Vermehrung der Leucozyten in den Kapillargebieten, die vergrößerten und phagozytierenden Sternzellen, die phagozytär tätigen Zellhaufen mit ihren riesenzellartigen Gebilden, mit homogenen und maschenartigen Fibrineinschlüssen. In den Zentralvenen findet man häufig die von Siegmund beschriebenen Endothelknötchen, die aus Endothelzellen hervorgegangen zu sein scheinen, die die aus den Kapillaren ausgeschwemmten zugrundegehenden Zellen auffangen.

Ob die vorhandenen kaseosanspeichernden Granulome noch aus der Zeit der Vorbehandlung stammen oder erst nach der Erfolgsinjektion entstanden sind, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, obwohl das erstere wahrscheinlicher ist.

Wir haben hier also die jüngsten und ältesten Zeichen einer erfolgreichen Abwehrtätigkeit vor uns, was durch die während dreier Tage wiederholten Bakterieninfektionen zu erklären ist.

3) Vorbehandlung mit Serum.

5 Tiere. 15—20 Tage behandelt. Nr. 254 bekam 5 ccm, die anderen 15—20 ccm Normalpferdeserum intravenös.

a) Nr. 266 bekam 8 Tage später 4 ccm Serum; 2 Stunden später erst erhielt es als Erfolgsinjektion 1,8 ccm Coliaufschwemmung, und wurde nach 3 Tagen getötet.

b) Die anderen Tiere erhielten 8 Tage nach der letzten Sensibilisierung 2 ccm Serum mit 1,5 ccm Colikultur kombiniert in 1—2 Tagen; sie wurden einen Tag später getötet.

Makroskp. Befund: An der Leber keine äußerlich sichtbaren Veränderungen.

Mikroskp. Befund: Nr. 266: Die Sternzellen sind vergrößert, phagozytieren und lösen sich z. T. aus dem Verband.

Kleine phagozytierende Zellhäufchen und einzelne große Zellen in den Kapillaren. Große Zellen mit blassem runden Kern auch in den Pfortaderästchen.

Homogene Abscheidungen der Venenwände ins Lumen, aber auch nach außen in das umgebende Gewebe, besonders häufig an den Zentralvenen.

Die Befunde der drei anderen Tiere gleichen sich völlig:

Die Sternzellen sind vergrößert, enthalten Vakuolen, phagozytieren und lösen sich teilweise von der Wand ab.

Die Kapillaren sind stark blutgefüllt — besonders in den zentralen Läppchenteilen. Man sieht massenhaft Leucozyten, meist in Zerfall, auch größere einkernige Zellen und Anhäufungen solcher Zellen kann man beobachten. Hyaline Tropfen und fädiges Fibrin sieht man häufig in den Kapillaren, die viele geschädigte Zellen enthalten.

In den mittleren und zentralen Teilen der Leberläppchen sieht man alle Stufen beginnender Nekrosen des Leberparenchyms, von einer anfänglichen Pyknose der Kerne über ein Eindringen der Leucozyten bis zum endgültigen Zerfall der Zellen. Die Nekrosen werden von einem Maschenwerk von Fibrin umsponnen.

Die Zentralvenen, in deren Gebiet die Nekrosen liegen, sind ausgefüllt mit Fibrinnetzen, Plättchen- und Erythrozytenthromben, in denen oft Trümmerklumpen hängen. Die Venenwand zeigt manchmal eine Zellvermehrung mit Phagozytose; und die homogenen Abscheidungen nach innen und außen trifft man häufig. Ebenso findet man in den Pfortaderästchen reichlich Plättchen- und Fibrinthomben.

Hier weicht die nicht mit Serum kombinierte Erfolgsinjektion von den 3 anderen ab. Man sieht hier eine schwache, aber offenbar erfolgreich abgeschlossene Abwehrtätigkeit vor sich.

Bei den mit Serum kombinierten Colierfolgsinjektionen sieht man neben einer starken Zunahme der Leucozyten in den Kapillaren die verschiedenen Bilder der Tätigkeit der Sternzellen, daneben aber die diffus verteilten Nekrosen, die von Ahlström schon beschrieben wurden. Auf diese will ich in der Zusammenfassung noch ausführlicher eingehen.

Staphylococcen-Tiere.

1) Vorbehandlung mit Colivaccine.

2 Tiere. Während 75 Tagen 7 ccm Colivaccine, dann noch 14 Tage lang 5 ccm Coliaufschwemmung. 4 Tage später 1,0 bezw. 1,3 ccm Staphylococcenaufschwemmung und nach 3 Tagen getötet.

Makroskp. Befund: Dunkelrot fleckige Leber bei beiden Tieren.

Mikroskp. Befund: Vergrößerte, phagozytierende Sternzellen. Nur wenig kleine Zellhaufen mit Leucozyten und Fibrin.

Große Zellen mit blassen Kernen und massenhaft Leucozyten finden sich in den erweiterten, stark blutgefüllten Kapillaren.

Die Zentralvenen haben häufig ein zellreiches mehrschichtiges Endothel, ihre Wand ist ödematös gequollen; Durchtritt von Flüssigkeit ins angrenzende Gewebe.

Obwohl seit der Erfolgsinjektion 3 Tage vergangen sind, ist die Abwehrreaktion noch nicht so erfolgreich wie bei den Colitieren, was entweder auf die stärkere Virulenz der Staphylococcen oder auf die mehr spezifische Sensibilisierung der Colivaccine zurückzuführen ist.

2) Vorbehandlung mit Kaseosan.

2 Tiere. Nr. 253 wurde 60 Tage mit 17,5 ccm, Nr. 218 110 Tage lang mit 38 ccm Kaseosan vorbehandelt.

Injektion von 1 ccm Kaseosan mit 1 ccm Staphylococcen 8 Tage später, nach weiteren 3 Tagen Tötung, bei beiden Tieren.

Makroskop. Befund: Leber beidemale dunkelrot.

Mikroskop. Befund: In beiden Fällen sind nur mittelmäßige Veränderungen festzustellen:

Die Sternzellen sind überall vergrößert und enthalten neben Kaseosanstaub und -Körnern blaue Kerntrümmer.

In den Kapillaren finden sich die granulomartigen Zellhaufen mit den Riesenzellbildungen, auch sie enthalten neben Kaseosan wenige Trümmer.

Öfters sieht man hyaline Fibrintropfen, teilweise ebenfalls mit Trümmerresten. In den Pfordaderästchen liegen große blaßkernige Zellen.

Die geringen Veränderungen überraschen nach der stürmischen Reaktion der Colivaccine-Tiere auf Staphylococcen und der Kaseosan-Tiere auf die Colierfolgsinjektion. Vermutlich ist dieser Umstand durch eine schon vorübergegangene Reaktion eines gut immunisierten Organismus zu erklären.

Die bei den Colitieren aufgetretenen Veränderungen sind auf die mehrmaligen bis einen Tag vor dem Tod durchgeführten Erfolgsinjektionen im Gegensatz zu den hier einmalig 3 Tage vor dem Tod injizierten Staphylococcen zurückzuführen.

3) Vorbehandlung mit Serum.

4 Tiere: 14—16 ccm Normalpferdeserum im Verlauf von 15 bis 20 Tagen injiziert.

Nach 8 bis 10 Tagen Pause bekamen sie 0,5—1,5 ccm Staphylococcenaufschwemmung kombiniert mit 1 ccm Serum.

Nr. 263 und 268 wurden nach 1 Tag getötet, Nr. 264 und Nr. 267 nach 3 Tagen.

Makroskop. Befund: Bei Nr. 268 eine blasse, bei den 3 anderen Tieren eine dunkelrote Leber. Bei Nr. 267 ausgedehnte weißlich-graue Flecken.

Mikroskop. Befund: Die Befunde von Nr. 263 und 268 sind sich ähnlich, ebenso die von Nr. 264 und 267.

Bei den ersteren findet man eine sehr geringe Reaktion der Sternzellen, die wenig phagozytäre Tätigkeit zeigen. In den Kapillaren sind einzelne Zellhaufen mit Phagozytosen, die aber meist rasch in Zerfall übergehen und Trümmerklumpen mit Fibrinmaschen und -Tropfen bilden.

Die Leucozyten sind nur wenig vermehrt, sie liegen in der Gegend von Leberparenchymzellen, die von der Blutfülle der Kapillaren erdrückt zugrunde zu gehen scheinen.

Um die Venen sieht man oft die hyalinen Abscheidungen ins Gewebe.

Bei Nr. 264 und Nr. 267 sind die Veränderungen an den Sternzellen nicht erheblich, die Zellherde mit erhaltenen oder zugrundegehenden Zellen sind häufiger als in den beiden vorherigen Fällen, man trifft auf einzelne große Zellen in den stark blutgefüllten Kapillaren, die Monozyten ähnlich sehen, und öfter auf Fibrintropfen.

Am auffallendsten sind aber die hier nun schon weit fortgeschrittenen Nekrosen, besonders in den mittleren und zentralen Läppchenabschnitten. In ihnen sind die Leberparenchymzellen völlig zugrunde gegangen, die Sternzellen scheinen noch im Verband erhalten und durch Vergrößerung und Ablösung eine Abwehrreaktion zu unternehmen. Im übrigen sind diese Nekrosen aber von

Mengen erhaltener und zugrunde gehender Leucozyten durchsetzt.

Die diesen Nekrosengebieten angehörenden Zentralvenen und Pfortaderästchen sind ausgefüllt mit Fibrin- und Plättchenthromben, ohne daß ihr Endothel Zeichen einer Reaktion erkennen läßt. Die Abscheidungen der Venenwände nach außen sind hier etwas seltener.

Die hier gefundenen Veränderungen sind den bei den Serum-Colitieren beschriebenen ziemlich gleich.

Bei Nr. 263 und Nr. 268 sieht man die Anfänge der bei Nr. 264 und 267 voll ausgeprägten Nekrosen. Ich will die Veränderungen der Serumtiere geschlossen in der Zusammenfassung besprechen.

Zusammenfassung.

Beischer hat die Veränderungen in der Leber nach einmaliger Coliinfektion an Hand eines Zeitreihenversuches ausführlich beschrieben. Er beobachtete anfänglich eine starke Anhäufung von Leucozyten in den Kapillaren, die im weiteren Verlauf noch zunimmt, sodaß man nach einiger Zeit richtige Leucozytenthromben in den Kapillaren beobachten kann, die vorzüglich in den peripheren und mittleren Teilen der Leberläppchen liegen. Dann folgt neben einem Glykogenschwund der Leberzellen und Auftreten von Fettvakuolen in denselben eine starke Erweiterung der Kapillaren. Allmählich beginnen die Sternzellen mit der Phagozytose zugrundegehender Leucozyten ihre Tätigkeit. Sie enthalten Trümmerreste, Vakuolen und Fibrintropfen in ihrem Protoplasma. Sie enthalten Trümmerreste, Vakuolen und Fibrintropfen in ihrem Protoplasma. Teilweise runden sie sich auch ab und lösen sich aus dem Verbande.

Nun beginnen auch Nekrosen im Leberparenchym aufzutreten, mit Kerntrümmern und Leucozyten. In dieser Phase findet man dann an allen Stellen mit Untergang Fibrin in fädiger oder tropfiger Form.

Dieser Vorgang erfährt nun durch vorgehende Sensibilisierung Abänderungen, die Siegmund schon 1923 ausführlich dargelegt hat, und die von Ewald und Malyschew noch weitere Ergänzungen erfahren haben. Als Leitwort steht über dem Ganzen: Die Immunitätslage steht in enger Beziehung zu dem Zustand des Retikuloendothels. Denn durch die Sensibilisierung kommt außer einem rascheren Reaktionsablauf eine Verlegung der Abwehrkräfte aus dem Blut und seinen Bestandteilen in das reticuloendotheliale System zustande.

Wir bekommen dabei folgenden Reaktionsablauf. Die den Versuchstieren einverleibten Keime ballen sich in den Kapillaren der

Leber zusammen, und legen sich den schon jetzt phagozytär tätigen Sternzellen an. Gleichzeitig beobachtet man eine Vermehrung der Leucozyten in den Kapillaren, die sehr wahrscheinlich sich durch proteolytische und ähnliche Fähigkeiten, wohl kaum aber phagozytär, an der Vernichtung der Keime beteiligen.

Die Sterzellen reagieren außer durch Phagozytose wahrscheinlich auch durch Abgabe von Fermenten. Sie lösen sich z. T. auch aus dem Verbande und scheinen in Jugendformen von Granulozyten und Monozyten (Siegmund, Malyschew) überzugehen, die sich als Makrophagen in den Kapillaren einzeln betätigen oder kleine Haufen bilden. Diese Zellen gehen im Verlauf ihrer Tätigkeit — sie phagozytieren zugrundegehende Leucozyten, Trümmer und wahrscheinlich auch Bakterien — zugrunde, und bilden dann Trümmerklumpen, die von einem Fibrinnetz umsponnen werden. Es ist schwer nachzuweisen — auch Beischer und Siegmund sind sich nicht ganz sicher — ob immer ein Zusammenhang dieser Fibrinbildung mit einer Sternzelle besteht, der dann zur Bildung der von Siegmung beschriebenen Knötchen führen kann. Jedoch ist es sehr wahrscheinlich.

Ganz besonders ist noch unklar und viel umstritten, ob die Fibrinbildung durch das Freiwerden gerinnungsfördernder Stoffe aus untergehenden Sternzellen zustande kommt (Siegmund), oder ob die erhaltene, tätige Sternzelle Fibrin oder Gerinungsfermente abscheidet, und erst im weiteren Verlauf zugrundegeht (A. Dietrich). Für letztere Ansicht spricht, daß man homogene Fibrinsäume an gänzlich intakten Sternzellen beobachten kann.

Jetzt trifft man auch häufig auf Fettvakuolen in dem benachbarten Leberparenchym, das sich wahrscheinlich nun an der Resorption des Zerfallsmaterials und seiner weiteren Verarbeitung beteiligt. Mit Fettfärbung sieht man besonders in den mittleren und zentralen Läppchenteilen reichlich fetthaltige Parenchymzellen.

Es ist leicht erklärlich, daß diese Bilder resorptiver Tätigkeit meist in den Kapillaren der Läppchenmitte oder erst in den Zentralvenen zu finden sind, werden doch die Makrophagen vom Blutstrom, ein Stück weit wenigstens, mitgenommen. Diese Erklärung erscheint mir wahrscheinlicher als die Siegmunds, daß bei stärkerer Sensibilisierung die Abwehrreaktion aus den Kapillaren in die postkapillären Bezirke verlegt wird.

Ob die Tätigkeit des Endothels der Zentralvenen auf gleiche Stufe mit der der Sternzellen zu stellen ist, oder ob sie — wie Ewald von dem übrigen Gefäßendothel annimmt — erst nach einer Überbeanspruchung des reticuloendothelialen Systems entstanden ist, läßt sich nicht entscheiden.

Zwei Erscheinungen, die wohl wenig mit den erwähnten im Zusammenhang stehen, auf die aber Sengupta ausführlich eingegangen ist, und die auch mir immer wieder auffielen, sind periportale Infiltrate von Lymphozyten, segmentkernigen oder Histiozyten und homogene Abscheidungen der Gefäßwände der Zentralvenen und Pfordaderästchen. Die periportalen Infiltrate traf ich bei allen möglichen Kontrolltieren und bei meinen Versuchstieren in so unterschiedlichem Maße an, daß ich sie nicht in die genannten Abwehrfaktoren einreihen kann. Ahlström behauptet, sie seien ein regelmäßiger Befund wiederholter Eiweißzufuhr. Die homogenen Abscheidungen der Gefäßwände finden bei der Besprechung der Serumtiere noch ihre eingehende Würdigung.

Ich will nun der besseren Übersicht wegen die Leberveränderungen an meinen Versuchstieren in eine Tabelle bringen, in der die hauptsächlichsten Abwehrreaktionen, in ihrem zeitlichen Ablauf geordnet, aufgeführt sind.

	Vers. Nr.	Vermehrg. d. Leuco.	reag. Sternz.	Makroph. Zellh.	Zell-klump.	Siegm. Kn. V.-Pols.	Fibrin	Absch. d. V. w.	Nekr.
				Colitiere.					
Colivaccine	203		+	+			(+)	(+)	
	206	+	+	+	+				
	207		(+)	+	+		(+)		(+)
	223		+	+		+	+		
	224		+	+	+				
Kaseosan	201	(+)	+	+	+	+	+		
	202	+	+	+	+	+	+		
	212	+	+	+	+	+	+		
Serum	254	+	+	+		(+)	+	+	+
	261	(+)	(+)	(+)	+	(+)	+	(+)	+
	266		+	+				+	
	269	++	(+)	+	+		+		+
				Staphylococcentiere.					
Colivaccine	226	++	+	+	+	+	+	+	
	227	+(+)	+	+	(+)	+	+	+	
Kaseosan	218		+	+	+		+		
	253		+	+					

	Vers. Nr.	Vermehrg. d. Leuco.	reag. Sternz.	Makroph. Zellh,	Zell- klumq.	Siegm. Kn. V.-Pols.	Fibrin	Absch. d. V. w.	Nekr.
Serum	263		(+)		(+)		(+)	+	+
	264		(+)		+		+	+	++
	267		+	+			+		++
	268	±	(+)	+				+	+

Sieht man von zufällig aufgetretenen Nebenerscheinungen ab, so erkennt man bei allen Colivaccine- und Kaseosan-Tieren als eindeutige Zeichen der Umstimmung reagierende Sternzellen, Makrophagen und Zellhaufen. Von allen Serum-Tieren kann nur Nr. 266 zum Vergleich herangezogen werden — bei dem übrigens eine gute Umstimmung erreicht wurde —, da bei den anderen durch die Kombination der Erfolgsinjektion mit Serum anaphylaktische Erscheinungen im Vordergrund stehen.

Vergleicht man die Reaktion der Colivaccine-Tiere auf Coli und auf Staphylococcen, so fällt einem der Ausspruch Siegmunds ein: „Der Ablauf beim sensibilisieerten Tier ist ein stürmischer, beim gut immunisierten trifft man eine histiozytäre Reaktion". Demnach scheint die Umstimmung dieser Tiere durch Colivaccine hundertprozentig nur gegenüber der Colierfolgsinjektion gewesen zu sein, noch nicht ausreichend aber für die mit den virulenteren Staphylococcen. Es ist schwer zu sagen, ob infolge der Virulenz der Keime oder der nur einseitig spezifischen Sensibilisierungsart.

Bei den Kaseosantieren besteht eine heftigere Reaktion auf die mehrmaligen Colierfolgsinjektionen, während die schon länger zurückliegende, wenn auch virulentere Staphylococceninjektion eine ruhigere, schon weiter abgeschlossene Abwehrtätigkeit erkennen läßt. Aus diesen Tatsachen können wir folgern, daß unter gleichen zeitlichen Bedingungen die Intensität der Erscheinungen normalerweise von der Virulenz der Erfolgsinjektion abhängt, daß man aber durch kräftige Sensibilisierung im Organismus eine Umstimmung hervorrufen kann, die sich nicht mehr von der Virulenz der Erfolgsinjektion beeinflussen läßt; vorausgesetzt, daß die Sensibilisierung eine allgemeine und keine spezifische ist.

Der Versuch, mit Serum eine noch bessere Umstimmung als mit Kaseosan zu erreichen, wäre bei einer Versuchsanordnung wie bei Nr. 266 zweifellos gelungen. Jedoch durch die Beigabe von Serum auch zur Erfolgsinjektion bekamen wir dieselben Veränderungen, die Ahlström bei ähnlichen ausgeführten Versuchen beobachtete. Er benützte statt einer Aufschwemmung lebender Keime Staphylotoxin. Durch Vergleich mit Versuchsergebnissen von Fränkel, Vaubel,

Apitz u. a., die rein anaphylaktische Leberschädigungen in Form von hauptsächlich acinozentralen Nekrosen und Stauungshyperaemie beschrieben, und von Hjärre, der durch Hämolysine um die Zentralvenen rosettenartig angeordnete Nekrosen erzeugte, und durch eigene Vergleichsversuche, die eine Parallergie, raschere Reaktion eines im Stadium der Allergieentwicklung sich befindenden Organismus auf fremde Reize mit Entzündung (Moro, Keller), und rein anaphylaktische Schädigung ausschließen sollten, kam er zu dem Ergebnis, daß das Staphylotoxin die lokalisierende und die wiederholte Serumgabe die schädigende Komponente bilden würden.

Ganz entsprechend glaube ich auch bei unseren Versuchen die Veränderung auffassen zu dürfen.

Während die eingeführten Keime die Endothelien und Sternzellen zur Abwehrreaktion brachten, führte die gleichzeitige Seruminjektion zu einer Fibrinbildung an den geschädigten Zellen, damit im Zusammenhang zu kleinen Thromben in Leberkapillaren und -Venen, zu der übermäßigen Blutfülle, zu den serösen Abscheidungen der Gefäßwände und entweder primär oder sekundär durch die eben erwähnten Erscheinungen zu Nekrosen des Leberparenchyms.

Die nach Staphylococcen ausgedehnter als nach Coli aufgetretenen Nekrosen stehen etwas im Widerspruch zu Ahlström, der bei den schwächsten Gaben seines schädigenden Toxins die schönsten Bilder erhielt. In unserem Fall ist das jedoch so zu erklären, daß das sofort mit der Erfolgsinjektion eingespritzte Serum durch die stärkere Reaktion in der Leber auf Staphylococcen eine größere Angriffsfläche antraf, während eine erst später eingeführte Seruminjektion — wie bei Ahlström — darauf nicht mehr angewiesen ist und so durch eine kleinere Schädigungsdosis ein reineres Bild der anaphylaktischen Veränderungen entstehen kann.

Noch einmal kurz auf die Resultate eingegangen, ergibt sich:

1) Die bei sensibilisierten Tieren nach einer Infektion auftretenden Leberveränderungen werden hauptsächlich von der Erfolgsinjektion beeinflußt. Doch kann man durch kräftige Sensibilisierung einen Grad der Umstimmung erreichen, in dem der Einfluß der Erfolgsinjektion hinter dem der Sensibilisierung zurücktritt.

2) Man wird mit nur spezifisch sensibilisierenden Stoffen diesen Grad der Umstimmung nicht gegenüber allen Erfolgsinjektionen erreichen können.

3) Mit Serum vorbehandelte Tiere antworten auf eine Kombination von Keimerfolgsinjektion und Serum mit einer anaphy-

laktischen Reaktion, während sie bei der Keimerfolgsinjektion allein je nach dem Grade der erreichten Umstimmung mit der üblichen Tätigkeit ihres retikuloendothelialen Systems reagieren.

Am Schluß möchte ich Herrn Professor Dietrich meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und die freundlichen Ratschläge während der Bearbeitung des Versuchsmaterials.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

1. Ahlström, C. G.: Zur Pathogenese der akuten diffusen Glomerulonephritis. Acta pathologica scandinavia 1936.
2. Beischer, K.: Ein Beitrag zur kapillären Fibrinthrombose. Zieglers Beiträge 1934/35.
3. Dietrich, A.: Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen IV.
4. Ewald, W.: Zur Morphologie der Immunitätsreaktionen mit besonderer Berücksichtigung des Gefäßendothels. Zieglers Beiträge 1930.
5. Kusama Sh.: Über Aufbau und Entstehung der toxischen Fibrinthrombose und deren Bedeutung. Zieglers Beiträge 1913.
6. Malyschew, B.: Über die Rolle der Kupfer'schen Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. Zieglers Beiträge 1927.
7. Ohm, W.: Studien über die kapilläre Fibrinthrombose bei einmalig mit Bact. commune i. v. infizierten Kaninchen. Zieglers Beiträge 1936.
8. Pratt, D. W.: Experimentelle Untersuchungen über die Kapillarwände der Venen, die Beziehungen der Kupfer'schen Sternzellen zu ihnen, nebst Beobachtungen über die Tätigkeit der Kapillarendothelien in verschiedenen Kapillargebieten. Zieglers Beiträge 1927.
9. Sengupta, B. M.: Wirkung der intravenösen Einspritzung von lebenden Colikulturen auf die Leber, Gallenblase und Choledochus der Kaninchen. Zieglers Beiträge 1932/33.
10. Siegmund, H.: Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verh. der deutsch. Path. Ges. 1923.
11. — Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. der deutsch. Path. Ges. 1925.

LEBENSLAUF.

Ich, Gerhard, Heinrich, Wilhelm Hahn wurde am 7. 4. 1912 als Sohn des damaligen Diplomingenieurs Wilhelm Hahn und seiner Frau, Clara, geb. Müller in Chemnitz geboren. Dort verbrachte ich die Zeit meiner Grundschuljahre bis 1921. Von da ab lebte ich in Heidenheim (Württemberg), und besuchte das dortige Realgymnasium bis zur Hochschulreife.

Meine vorklinischen Semester hörte ich in Tübingen und München. Nach beendigter ärztlicher Vorprüfung in Tübingen 1932, studierte ich in Wien, Freiburg und Tübingen und legte daselbst die medizinische Staatsprüfung ab.

Während meiner Studienzeit betätigte ich mich am Kreiskrankenhaus Heidenheim und in der Landeshebammenschule Stuttgart als Famulus.

Vom 1. 1. bis 30. 6. 1936 hatte ich eine Praktikantenstelle im Pathologischen Institut in Tübingen, dort erledigte ich den praktischen Teil der vorliegenden Arbeit. Seit 1. 7. 1936 bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Klinik in Tübingen.